

Wortlaut der Gebrauchsinformation und Fachinformation im Sinne der §§ 11 und 11a AMG

Gebrauchsinformation und Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Stammzellen aus PRB FAU 2,5
Stammzellen aus PRB FAU 1,67

1.1 Arzneimittelstatus

Verschreibungspflichtig

2. Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

Humane hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut
Das Präparat wird aus einer einzelnen Nabelschnurblutentnahme gewonnen.
Für die arzneilich wirksamen Bestandteile wurden die folgenden messbaren Parameter bestimmt:

Stammzellen aus PRB FAU 2,5		
Kernhaltige Zellen einschließlich Erythroblasten	5-20x10 ⁸ in 2 identischen Endproduktbeuteln, d.h. je 2,5-10x10 ⁸ pro Endproduktbeutel	0,10 - 0,67 x 10 ⁸ /ml
CD34+-Zellen	1-10x10 ⁶ in 2 identischen Endproduktbeuteln, d.h. je 0,5-5x10 ⁶ pro Endproduktbeutel	0,02 - 0,33 x 10 ⁶ /ml
Stammzellen aus PRB FAU 1,67		
Kernhaltige Zellen einschließlich Erythroblasten	5-20x10 ⁸ in 3 identischen Endproduktbeuteln, d.h. je 1,67-6,67x10 ⁸ pro Endproduktbeutel	0,06 - 0,45 x 10 ⁸ /ml
CD34+-Zellen	1-10x10 ⁶ in 3 identischen Endproduktbeuteln, d.h. je 0,33-3,33x10 ⁶ pro Endproduktbeutel	0,013 - 0,22 x 10 ⁶ /ml

Volumenanteil an Zellen pro ml: 0,063-0,288 ml

Die präparatespezifische Menge an arzneilich wirksamen Bestandteilen ist in den Begleitpapieren angegeben.

2.1 Sonstige Bestandteile

Bezugsmenge	1 ml
DMSO	0,099 ml
PBS	0,201 ml

100 ml PBS (Phosphate Buffered Saline) enthalten:

NaCl	800 mg
KCl	20 mg
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	216 mg
KH ₂ PO ₄	20 mg
Aqua ad iniectionem	100 ml

CPD-Stabilisatorlösung (gem. Pharm. Eur.)	0,147 - 0,227 ml
---	------------------

1000 ml CPD-Stabilisatorlösung CPD enthalten:

Natriumcitrat	26,3 g
Zitronensäure-Monohydrat	3,27 g
Glucose-Monohydrat	25,5 g
oder wasserfreie Glucose	23,2 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	2,51 g
Aqua ad iniectionabilia	ad 1000,0 ml
Plasma	0,152 - 0,235 ml
Hydroxyethylstärke (HES 450/0,7)	0,113 - 0,175 ml
1000 ml HES enthalten:	
Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke	60 g
- Substitutionsgrad 0,70 - 0,80	
- Durchschnittsmolekulargewicht: 450.000	
Natriumchlorid	9,0 g
Salzsäure, Natriumhydroxyd, Wasser für Injektionszwecke	

Restzellen:

Bezugsmenge Stammzelltransplantat

Thrombozyten: $< 50 \times 10^9$

Erythrozyten: $< 200 \times 10^9$

Erythroblasten: $0 - 2,9 \times 10^8$

Bezugsmenge Packungseinheit bei „Stammzellen aus PRB FAU 2,5“

Thrombozyten: $< 25 \times 10^9$

Erythrozyten: $< 100 \times 10^9$

Erythroblasten: $0 - 1,45 \times 10^8$

Bezugsmenge Packungseinheit bei „Stammzellen aus PRB FAU 1,67“

Thrombozyten: $< 16,7 \times 10^9$

Erythrozyten: $< 66,7 \times 10^9$

Erythroblasten: $0 - 0,97 \times 10^8$

3. Packungsgröße, Darreichungsform und Art der Anwendung

50 ml (30 ml bis 75 ml), aufgeteilt auf 2 bis 3 Aliquots, die zusammen eine Charge bilden Packungsvolumen pro Endproduktbeutel: 15-25 ml

Suspension zur i.v. Infusion nach Auftauen

Aus herstellungstechnischen Gründen ist es erforderlich, die zu transplantierende Gesamtdosis (das Stammzelltransplantat) auf zwei oder drei jeweils volumengleiche Endproduktbeutel zu verteilen. Besteht das Stammzelltransplantat aus zwei Endproduktbeuteln, ist in der Bezeichnung des Arzneimittels der Zusatz „2,5“ enthalten. Besteht das Stammzelltransplantat aus drei Endproduktbeuteln, enthält die Arzneimittelbezeichnung den Zusatz „1,67“.

4. Wirkungsweise, pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Die wirksamen Bestandteile eines Stammzellpräparates aus einer Einzelspende von Nabelschnurblut sind morphologisch und funktionell intakte Stammzellen zur Rekonstitution der Hämatopoese. Dabei wird der Fraktion der Stammzellen, die das CD-34-Antigen als Surrogatmarker exprimiert, die größte haematopoetische Potenz zugeschrieben. Sie stellt einen Anteil von ca. 0,1 bis 1% der kernhaltigen Zellen. Die Stammzellen werden durch einen Tiefrierprozess bei Erhalt der Funktionsfähigkeit lagerungsfähig gemacht. Als Kryoprotektivum ist DMSO (Dimethylsulfoxid) in der Endkonzentration von ca. 10 % im Präparat enthalten.

Bei Erwachsenen und Kindern ist im Vergleich zur Transplantation von nicht kryokonservierten Knochenmarkpräparaten neben dem knoblauchartiger Geruch der Atemluft nach Verabreichung ein gesicherter Anstieg unerwünschter Reaktionen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Dyspnoe, erniedrigte Herzfrequenz und Hypertonie vorübergehend zu beobachten, wenn bei der Transplantation die gesamte, zur Kryoprotektion eingesetzte DMSO-Menge

mit dem Stammzelltransplantat infundiert wird. In sehr seltenen Fällen wurden bei gleichzeitiger Zufuhr von DMSO und HES Lungenödeme gesehen.

Da der Kryokonservierungsprozess für eine maximale Vitalität der weißen Zellen optimiert wurde, werden Erythrozyten und Thrombozyten weitgehend lysiert und verlieren ihre Funktionsfähigkeit.

5. Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer und zum Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Klinikum der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Maximiliansplatz 2
91054 Erlangen

Hersteller:

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen

6. Anwendungsgebiete

Rekonstitution des Knochenmarkes als blutbildendes Organ nach Hochdosis-Chemotherapie, Hochdosis-Radiotherapie bzw. bei Knochenmarkinsuffizienz bei folgenden Erkrankungen:

- maligne hämatologische lymphatische oder myeloische Systemerkrankungen
- nicht-maligne angeborene oder erworbene hämatologische Erkrankungen
- metabolische Erkrankungen
- angeborene oder erworbene Immundefekte
- solide Tumore

Die allogene Transplantation mit Nabelschnurstammzellen ist grundsätzlich bei allen Erkrankungen möglich, die mit allogener Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen des peripheren Blutes behandelt werden können. Dies gilt auch für nicht-maligne hämatopoetische Erkrankungen, für Immundefektsyndrome sowie für angeborene Stoffwechselerkrankungen, wobei hier in erster Linie Kinder als Transplantatempfänger in Frage kommen. Die Indikation zur Transplantation von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut ist bei Erwachsenen nur in Ausnahmefällen zu stellen, wenn ansonsten keine geeignete Stammzellspende zur Verfügung steht.

7. Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikationen sind nicht bekannt.

Relative Kontraindikationen:

- Gravidität
- Stillzeit
- bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe (*Dimethylsulfoxid, Hydroxyethylstärke*). Diese Inhaltsstoffe sind ggf. durch zusätzliche Waschschriffe zu entfernen.
- Bekannte Überempfindlichkeiten des Empfängers gegen zelluläre und plasmatische Blutbestandteile
- Diese sind entsprechend der Indikation zu bewerten.

8. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut müssen HLA- und sollten AB0-blutgruppenverträglich mit einem geeigneten Transfusionsbesteck (ohne Leukozytenfilter) transfundiert werden. Hierbei ist zu beachten, dass das Stammzelltransplantat bis zu 200×10^9 Erythrozyten enthalten und einen Hämatokrit von 5 bis 30 % aufweisen kann. Es sollte in der Regel zügig, dem klinischen Zustand des Patienten angepasst, transfundiert werden. Vor der Reinfusion des Stammzellpräparates aus Nabelschnurblut wird eine Prämedikation wie bei einer Knochenmarktransplantation vorgeschlagen (Antihistaminikum, Hydrocortison).

Nabelschnurbluttransplantate sollen direkt nach dem Auftauen (bei 37°C in geeigneten Geräten) ggf. *gewaschen* und reinfundiert werden, um die Toxizität des DMSO für Stammzellen bei Raumtemperatur gering zu halten (Stammzellen sollen deshalb möglichst weniger als 15 Min. bei Raumtemperatur in DMSO-haltiger Lösung verbleiben).

Die Indikationsstellung zum Waschen des Transplantates „Stammzellen aus PRB FAU“ hat einerseits die Toxizität der Inhaltsstoffe DMSO und HES, andererseits den unvermeidlichen Stammzellverlust durch das Waschen zu bedenken. Als kritisch gilt in einem HES und DMSO enthaltenden Stammzellpräparat eine auf das Körpergewicht des Empfängers bezogene DMSO-Menge von 0,7 ml DMSO/kg. Dies ist nicht zu erwarten, wenn der Empfänger mehr als 10,7 kg wiegt.

Als Waschlösung empfiehlt der Hersteller ggf. die von Pablo Rubinstein 1995 beschriebene Lösung. Diese enthält 2,5% [wt/vol] Humanalbumin und 5% [wt/vol] Dextran 40 in isotoner Kochsalzlösung. Pablo Rubinstein empfiehlt alternativ ein Volumen, das geeignet für die Infusion beim Empfänger ist, oder ein Volumen, das dem Transplantatvolumen vor Waschen entspricht. Dementsprechend käme die Anwendung von maximal 75 ml der Waschlösung mit 2,5% [wt/vol] Humanalbumin und 5% [wt/vol] Dextran 40 in isotoner Kochsalzlösung in Frage. Toxikologisch bemerkenswert ist hier allenfalls der Dextrananteil, der auf maximal 5 Prozent Dextran 40 von 75 ml, also auf 3,75 g Dextran 40 hinausläuft. Von einer solchen Dextran-40-Menge ist keine Toxizität zu erwarten außer der dosisunabhängigen Möglichkeit des Auftretens allergischer Reaktionen. Angemerkt sei, dass das Waschen am Ort der Anwendung arzneimittelrechtlich als gerichtete ad-hoc-Zubereitung unter Verantwortung des anwendenden Arztes anzusehen ist.

9. Wechselwirkungen und Inkompatibilitäten

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind nicht bekannt.

Wegen der Gefahr der hypotonen Lyse dürfen keine hypotonen Lösungen, wegen der Gefahr von Gerinnselbildungen dürfen keine kalzium- und/oder magnesiumhaltigen Lösungen gleichzeitig über dasselbe Schlauchsystem gegeben werden. Die Beimischung von Medikamenten zum Stammzellpräparat aus Nabelschnurblut ist nicht zulässig.

10. Warnhinweise

sind nicht angeordnet.

11. Dosierung

Die derzeit für eine erfolgreiche Transplantation empfohlene Mindestdosis ist 3×10^7 kernhaltige Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers.

12. Überdosierung

Eine Gefahr der Überdosierung besteht nicht.

Bei zu hoher Infusionsgeschwindigkeit besteht in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten die Gefahr der Hypervolämie mit nachfolgendem Lungenödem. Bei den ersten klinischen Zeichen einer Kreislaufüberlastung muss die Infusion abgebrochen werden.

13. Nebenwirkungen

- Allergische Reaktionen bis hin zum Schock
- Graft-versus-Host-Reaktion
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen
- Tachycardie, Blutdruckanstieg

- posttransfusionelle Purpura
- Febrile Transfusionsreaktionen
- Immunisierung des Empfängers gegen HLA-Antigene
- urtikarielle Hautreaktionen und andere anaphylaktoide Reaktionen
- Unverträglichkeitsreaktionen gegen Dimethylsulfoxid, Hydroxyethylstärke oder Fremdeiweiß
- Bei Neugeborenen sind bei schneller Transfusion Herz-Kreislaufreaktionen infolge von Citratintoxikationen möglich.
- Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für Hepatitis B und C und das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS). Durch die Auswahl der Spender und Testung der Spenden ist dieses Risiko minimiert.

14. Notfallmaßnahmen

Treten Unverträglichkeiten auf, so ist die Transfusion unverzüglich zu unterbrechen, der Venenzugang jedoch offenzuhalten und eine Behandlung, der Schwere der Symptome gemäß, nach den aktuellen Regeln der Notfalltherapie einzuleiten.

Die Unverträglichkeiten sind entsprechend der Indikation zu bewerten. Die Frage der Fortführung oder Beendigung der Applikation ist entsprechend der Indikation und der Situation des Patienten und der bereits applizierten Dosis zu bewerten.

Bei unerwarteten Transfusionsreaktionen ist der Transfusionsbeauftragte unverzüglich zu benachrichtigen, der entsprechend geeignete Maßnahmen einleiten muss.

15. Angaben zur Haltbarkeit, besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

- Das Stammzellpräparat aus Nabelschnurblut "Stammzellen aus PRB FAU" ist 10 Jahre haltbar, wenn es ununterbrochen bei weniger als -160°C in der Gasphase über Flüssigstickstoff gelagert wird (Kühlkette beachten).
- Das Stammzellpräparat aus Nabelschnurblut darf nicht bestrahlt noch mit hochenergetischen oder ionisierenden Strahlen untersucht werden.
- Das Stammzellpräparat aus Nabelschnurblut darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.
- Der tiefgefrorene Beutel ist zerbrechlich. Unmittelbar vor der Transfusion muss daher der Stammzellbeutel einer optischen Qualitätsprüfung unterzogen werden. Der Inhalt beschädigter Beutel kann mikrobiell kontaminiert sein. Muss aus klinischen Gründen der Inhalt eines beschädigten Beutel verwendet werden, ist das erhöhte Infektionsrisiko zu beachten.
- Das Stammzellpräparat aus Nabelschnurblut muss unmittelbar vor der Infusion bei Temperaturen nicht über 37°C und nach den im Folgenden dargestellten Vorgaben aufgetaut werden. Auftauanweisung: Der Beutel wird aus der schützenden Lager- und Transportkassette entnommen und in einen weiteren leeren Plastikbeutel verbracht und solange im Wasserbad geschwenkt, bis das Präparat soweit angetaut ist, dass die Auflösung von Kristallen erkennbar wird. Dann wird das Präparat aus dem Wasserbad entnommen und über einen Einstichdorn in eine Spritze aufgezogen und verabreicht. Zur Durchführung eines vorangehenden Waschschrilles siehe Punkt 8., Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.
- Durch ein geeignetes Qualitätssicherungssystem beim Anwender muss das Risiko der bakteriellen Kontamination des Stammzellpräparates aus Nabelschnurblut beim Auftauen vermieden werden.
- Das Stammzellpräparat muss nach Auftauen unverzüglich transfundiert werden.
- Ein aufgetautes Stammzellpräparat darf nicht wieder für Transfusionszwecke eingefroren werden.

16. Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit:
entfällt (siehe Gegenanzeigen)

Anwendung bei Kindern, Neugeborenen, Föten:

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einschränkungen.

Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern:

Da bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln die Übertragung von Infektionskrankheiten nicht völlig auszuschließen ist, werden Maßnahmen getroffen, um das Risiko einer Übertragung von infektiösem Material zu minimieren: Für die Herstellung von "Stammzellen aus PRB FAU" werden ausschließlich Spenden gesunder Spenderinnen verwendet. Das Blut der Mutter wurde mit negativem Ergebnis auf Antikörper gegen HIV Typ 1 und 2, Hepatitis-C-Virus (HCV), HTLV-I/II, CMV (IgG und IgM), Treponema pallidum und Hepatitis-B-Virus (HBc), auf Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigene (HBsAg) sowie auf das HCV-Genom und das HIV1-Genom (HCV- und HIV1-PCR) getestet. Das Nabelschnurblut wurde mit negativem Ergebnis auf das Parvo B19-Genom (Parvo B19-PCR) getestet.

Qualitätssicherung: Für die Transfusion von Stammzellpräparaten sind von den Einrichtungen der Krankenversorgung Maßnahmen im Rahmen der Qualitätssicherung nach § 15 des Transfusionsgesetzes zu ergreifen. Dazu gehören u.a. detaillierte Anweisungen für die Indikationsstellung abhängig vom klinischen Allgemeinzustand des Patienten bei unterschiedlichen Grunderkrankungen und die Dosierung, für Vorsorgemaßnahmen zur Erhaltung der Unversehrtheit der Konserve vor der Transfusion und zur Nachuntersuchung der Patienten für die Feststellung des Transplantationserfolges etc.

Die aktuellen „Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB = Cord Blood)“, die aktuellen „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ sowie gegebenenfalls ergänzende Veröffentlichungen der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts sind zu berücksichtigen.

17. Zeitpunkt der Herausgabe der Information:

18.07.2019